Sonderabdruck aus 169. Band, Heft 4/6
der Biochemischen Zeitschrift.

Zur Pharmakologie einiger Benzylalkohole

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Von

Anastasios A. Christomanos

aus Athen

Tag der Promotion: 6. März 1926

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstraße 29.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider
Referenten: Prof. Dr. Joachimoglu
Prof. Dr. Hoffmann

Zur Pharmakologie einiger Benzylalkohole.

Von

Anastasios A. Christomanos.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 6. Januar 1926.)

Von den drei Isomeren Oxybenzylalkoholen ist nur die Orthoverbindung pharmakologisch studiert worden. Sie wurde neuerdings von amerikanischen Autoren (*Lundholm*, *Hirschfelder*, *Noorgard*[1]) als Lokalanästhetikum empfohlen. Seine lokalanästhetische Wirkung wurde auch durch *Joachimoglu* und *Zeltner*[2]) im hiesigen Institut geprüft und in Versuchen an Menschen gefunden, daß genügend starke Konzentrationen (1,8 Proz.) eine sofortige, über ½ Stunde dauernde Anästhesie hervorrufen. Über die pharmakologische Wirkung der beiden anderen isomeren Alkohole war bis heute sehr wenig bekannt. Es ist mir von Prof. *Joachimoglu* die Aufgabe gestellt worden, diese zwei Verbindungen zu studieren. Da sie im Handel nicht erhältlich sind, so habe ich sie auf synthetischem Wege dargestellt.

Darstellung des m-Oxybenzylalkohols.

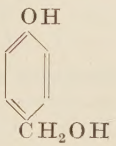
Die Darstellung des m-Oxybenzylalkohols beruht auf der Tatsache, daß m-Oxybenzoesäure durch naszierenden Wasserstoff in saurer Lösung zu dem entsprechenden Alkohol reduziert wird. Diese Reduktion wurde zuerst im Jahre 1877 von *van den Velden*[3]) beschrieben. Wir haben diese Methode angewandt. Man verfährt folgendermaßen: Etwa 50 g m-Oxybenzoesäure werden in einer Pulverflasche mit ein wenig Wasser übergossen und dann stückweise 4proz. Natriumamalgam hinzugesetzt. Es entwickelt sich Wasserstoff und die Lösung erhitzt sich von selbst. Geht die Temperatur über 45 bis 60°, so unterbricht man den Amalgamzusatz. Es ist darauf zu achten, daß die Reaktion der Lösung schwach saurer bleibt, was man durch Zufügen von verdünnter Salzsäure erreicht. Innerhalb 10 bis 12 Stunden

[1]) Journ. of pharm. and exper. Pathol. **15**, 237, 1920.
[2]) Zentralbl. f. Chirurgie 1925, Nr. 20.
[3]) Journ. f. prakt. Chem. (2) **15**, 165; *Beilstein*, 4. Aufl., **6**, 896, 1923.

setzt man die 25fache Menge Amalgam zu. *Van den Velden* gibt in seiner Abhandlung die 50fache Menge an. Nach unseren Erfahrungen ist eine so große Menge nicht nötig. Nachdem sich nun alles Amalgam gelöst hat und die Reaktion sauer ist (Kongopapier), wird filtriert, das Filtrat in einen Schütteltrichter mit Äther ausgeschüttelt und der Äther verdampft. Es hinterbleibt ein dicker, gelblicher Sirup, der zwecks Reinigung in wenig Wasser aufgenommen wird. Die Lösung erwärmt man auf dem Wasserbad und setzt Calciumcarbonat zu bis zum Überschuß. Es wird nun filtriert, das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt und der Äther verdampft. In der Porzellanschale hinterbleibt eine dicke, goldgelbe Flüssigkeit, die nach einigen Stunden im Vakuum über Schwefelsäure in derben Spießen kristallisiert. Die Kristalle werden mit Filtrierpapier getrocknet und stellen ein völlig reines Produkt dar. Ausbeute 10 Proz. der Theorie. Den Schmelzpunkt des auf diese Weise dargestellten m-Oxybenzylalkohols bestimmten wir zu 67° (unkorr.). Mit Eisenchlorid gibt die wässerige Lösung eine veilchenblaue Färbung.

Darstellung des p-Oxybenzylalkohols.

Dieser Körper wird folgendermaßen dargestellt[1]): 68 g Phenol werden in 94 ccm einer 40proz. Kalilauge gelöst und, nachdem alles in Lösung gegangen ist, vorsichtig 71 ccm Formalin hinzugesetzt und das Ganze auf dem Wasserbad bei einer Temperatur von 40 bis 60° 24 Stunden gehalten. Dabei verbindet sich der Formaldehyd mit dem Kaliumphenolat zu o- und p-Oxybenzylalkohol. Dann wird mit verdünnter Schwefelsäure sehr vorsichtig und ohne Erhitzung (denn es bilden sich dabei harzige Polymerisationsprodukte, die den ganzen Prozeß ungünstig beeinflussen) neutralisiert. Es scheidet sich ein braunes, nach Phenol riechendes Öl aus, welches auf der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmt. Am Boden des Gefäßes ist eine mehr oder weniger dicke Schicht Kaliumsulfat. Nun wird die ganze Flüssigkeit mit dem Öl in einem Schütteltrichter zweimal mit der doppelten Menge Äther ausgeschüttelt, der Äther, welcher das in ihn übergegangene ölige Gemisch der beiden Alkohole enthält, wird mit wasserfreiem Kaliumsulfat zwecks Entwässerung versetzt und nach 24 Stunden filtriert und abdestilliert. Im Destillationskolben verbleibt eine dicke, stechend riechende (Ameisensäure) Flüssigkeit, die in einer offenen Schale der Kristallisation überlassen wird. Im Laufe von etwa 2 Wochen scheiden sich dann mikroskopische Kriställchen ab, deren Menge immer mehr zunimmt, so daß die Flüssigkeit dick und trübe wird. Nach 1 Woche ist die Kristallisation so weit vorgeschritten, daß man die mit Öl vermischten Kristalle auf Tonteller ausbreiten kann. Nach Absaugen des Öles hinterbleibt ein weißgelbes kristallinisches Pulver. Diese Substanz enthält noch geringe Spuren Öl und besteht aus einem Gemisch von p-Oxybenzylalkohol und o-Oxybenzylalkohol. Zwecks Reinigung wird die Substanz, nachdem sie sorgfältig vom Tonteller entfernt wurde, in möglichst wenig kochendem Wasser gelöst und heiß filtriert. Im Filtrat scheiden sich bei 80° sofort feine Blättchen des sehr schwer löslichen p-Oxybenzylalkohols ab. Nach

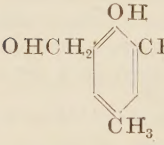


[1]) *Auwers* und *Daeke*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 3374; Chem. Zentralbl. **1900**, I, 192; *Manasse*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **27**, 2409; **35**, 3844; *Beilstein*, 4. Aufl., **6**, 897, 1923; *Lederer*, Journ. f. prakt. Chem. (2) **50**, 225, 1894; Chem. Zentralbl. **1894**, II, 555.

Abkühlen des Filtrats wird filtriert und die p-Oxybenzylalkoholkristalle noch einmal in kochendem Wasser gelöst und nach der Abscheidung zwischen Filtrierpapier getrocknet. Durch diesen Prozeß wurde die Para- von der Ortho-Verbindung getrennt, indem die Ortho-Verbindung als leicht löslich jedesmal in der Lösung zurückblieb. Die erhaltenen Kristalle können als genügend rein angesehen werden und die Bestimmung des Schmelzpunkts ergab 110° (unkorr.). Diese Zahl stimmt mit der von *Lederer* gefundenen überein. *Auwers* und *Daeke*[1]) fanden einen Schmelzpunkt von 124,5 bis 125°. Die Löslichkeit in Wasser, die nicht genau bekannt war, wurde bei 18° zu 0,13 Proz. gefunden. Im siedenden Wasser ist p-Oxybenzylalkohol besser löslich, bis zu 1 Proz., fällt aber bei 80 bis 85° sofort aus. Mit Eisenchlorid versetzt, gibt die wässerige Lösung von p-Oxybenzylalkohol eine schwache, bald erblassende, blauviolette Farbe.

Darstellung des 2, 6-Dimethylol-p-Kresols.

Neben den drei isomeren Oxybenzylalkoholen haben wir zum Vergleich den 2, 6-Dimethylol-p-Kresolalkohol[1]) untersucht. Man verfährt folgendermaßen: 32 g p-Kresol werden in 40 ccm 20proz. KOH gelöst und langsam 60 ccm Formalin hinzugegossen und bei 75° 5 Stunden gehalten. Nach dem Abkühlen wird mit Kohlendioxyd behandelt, bis ein Öl ausfällt. Das Öl wird in einem Schütteltrichter aufgenommen und in einer Porzellanschale stehengelassen, wo es nach einiger Zeit auskristallisiert. Die Kristalle werden getrocknet und aus heißem Essigäther umkristallisiert. Die Prozedur wird wiederholt, bis die Substanz rein ist. Dieser Körper kristallisiert in prismatischen Nadeln, gibt mit Eisenchlorid amethystblaue Farbe. Unser Produkt zeigt einen Schmelzpunkt von 127,5°[2]) (unkorr.)



Wirkung der isomeren Oxybenzylalkohole auf Bacterium coli.

Zur Prüfung der antiseptischen Wirkung wurde eine 24stündige Schrägagarkultur von Bact. coli in 4 ccm physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt. Von dieser Aufschwemmung setzte ich 4 Tropfen in 4 ccm der 0,1proz. Lösung der Alkohole. Die Mischung wurde bei 37° gehalten. Nach verschiedenen Zeitintervallen wurde mit einer Platinöse auf Schrägagar übergeimpft. Es ergab sich regelmäßig, daß nach 5 Stunden noch immer keine Wirkung bei der Ortho- und Metaverbindung zu beobachten war, während die Paraverbindung nach 5 Stunden eine schwache Wirkung entfaltete, die sich nach 12 Stunden

[1]) *Auwers*, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **40**, 2525; Chem. Zentralbl. **1907**, II, 322; vgl. auch *Beilstein*, 4. Aufl., **6**, 1127. Nach Abschluß meiner Versuche erschien eine Abhandlung von *H. H. Jensen* (Journ. of Pharm. and exper. Therap. **26**, 127, 1925). Hier wird ein Schmelzpunkt von 129 bis 131° angegeben.

[2]) Der Schmelzpunkt dieser Substanz wird in der Literatur verschieden angegeben. *Ullmann*, *Brittner* 130,5° (korr.), *Auwers* 133 bis 134°.

weiter steigerte, so daß nach 24 Stunden der Agar steril blieb. Im Gegensatz dazu hemmten die Ortho- und Metaverbindung das Wachstum auch nach 24 Stunden nicht. Der Dialkohol verhielt sich ebenso. Um die Beziehungen zwischen der antiseptischen Wirkung dieser drei isomeren Alkohole und den ihnen entsprechenden Säuren festzustellen, wiederholten wir dieselben Versuche mit 0,2proz. wässerigen Lösungen der o-, m- und p-Oxybenzoesäure. Wir fanden, daß die o-Oxybenzoesäure (Salicylsäure) die wirksamste ist. Dann folgt die m- und zuletzt die p-Oxybenzoesäure, die kaum eine antiseptische Wirkung zeigt. Demnach nimmt die antiseptische Wirkung in der Reihenfolge ab:

Bei den Alkoholen	Bei den Säuren
p-Oxybenzylalkohol	o-Oxybenzoesäure
m- „	m- „
o- „	p- „

Lokalanästhetische Wirkung des p- und m-Oxybenzylalkohols.

Die lokalanästhetische Wirkung dieser Pharmaka ist viel schwächer als die des o-Oxybenzylalkohols. Wir prüften die lokalanästhetische Wirkung am Auge der Katze und in Selbstversuchen an der Zunge. Die Paraverbindung ist gänzlich wirkungslos, während die Metaverbindung eine ganz schwache lokalanästhetische Wirkung am Auge der Katze und auf der Menschenzunge zeigt.

Versuche an normalen Fröschen.

Es wurden Temporarien verwendet. Die wässerigen Lösungen wurden in den Brustlymphsack injiziert. Die Konzentration der Lösung betrug bei der Ortho- und Metaverbindung 1 Proz., bei der Paraverbindung 0,13 Proz. Bei den mit o-Oxybenzylalkohol gespritzten Fröschen trat nach Dosen von 9 bis 10 mg pro 10 g Frosch nach 15 Minuten Atemstillstand ein mit einer leichten Parese, die sich weiter steigerte, so daß nach etwa 20 Minuten die Frösche Rückenlage vertrugen. Es handelt sich um eine allgemeine vollständige Lähmung. In diesem Stadium war der Ischiadikus faradisch erregbar. Das Lähmungsstadium tritt nach den genannten Dosen zurück. Es kommt zu einem Stadium einer gesteigerten Reflexerregbarkeit. Die Frösche bieten das Bild einer Strychninvergiftung. Nach diesem Stadium folgt ein neues Lähmungsstadium, welches mit dem Exitus endet.

Die Dosis letalis minima beträgt:

bei p-Oxybenzylalkohol 1,6 mg pro 10 g Frosch
„ m-Oxybenzylalkohol 6 „ „ 10 g „
„ o-Oxybenzylalkohol 10 „ „ 10 g „

Die Wirkung des m-Oxybenzylalkohols weicht in einigen Punkten von der Wirkung der Orthoverbindung ab. Der Atemstillstand tritt erst später ein, nach 30 Minuten und mehr mit nachfolgender Lähmung und Steigerung der Reflexe. Die wirksame Dosis beträgt 5 mg pro 10 g Frosch. Vor dem Exitus wurden Krämpfe der hinteren Extremitäten beobachtet. Auch hier war im Lähmungsstadium der Ischiadikus faradisch erregbar, bei der Paraverbindung war, wie bei der Orthoverbindung, eine sehr deutliche Steigerung der Reflexerregbarkeit nachzuweisen. Die wirksame Dosis beträgt 1,5 mg pro 10 g Frosch.

Wirkungen auf weiße Mäuse.

Das Verhalten der Mäuse zu den drei isomeren Oxybenzylalkoholen entspricht dem der Frösche. Wir spritzten die Lösungen intraperitoneal. Die Dosis letalis minima beträgt:

bei	o-Oxybenzylalkohol	4,6 mg	pro	10 g	Maus
„	m-Oxybenzylalkohol	4,2 „	„	10 g	„
„	p-Oxybenzylalkohol	2,5 „	„	10 g	„

Was die Symptome der Vergiftungen und ihre Ursache anbelangt, so handelt es sich offenbar wie bei den Fröschen um einen zentralen Angriffspunkt. Eigentümlich ist auch hier die Steigerung der Reflexe, die sowohl bei der Ortho- wie bei der Paraverbindung sehr deutlich ist. Zuweilen schreien die Tiere nach Injektion des p-Oxybenzylalkohols im Krampfstadium, was bei den anderen Verbindungen niemals vorkommt. Dagegen zeigt die Metaverbindung eine geringe Steigerung der Reflexe. Hier tritt die Lähmung besonders in den Vordergrund.

Schicksal des o- und p-Oxybenzylalkohols und des Dialkohols im menschlichen Organismus.

Nencki[1]) berichtet, daß der Oxybenzylalkohol im Körper zu Salicylsäure oxydiert wird.

Er verfolgte diesen Vorgang nur qualitativ. Dabei bemerkte er, daß die Ausscheidung des zu Salicylsäure umgewandelten Oxybenzylalkohols 2 bis 3 Tage dauerte, wenn auch die Hauptmenge in den ersten 24 Stunden zur Ausscheidung gelangt. *Devrient*[2]) untersuchte in unserem Institut die Ausscheidung der Salicylsäure und gelangte zu dem Ergebnis, daß die Salicylsäure unvollständig im Harn ausgeschieden wird, und zwar höchstens bis zu 14,86 Proz. der eingenommenen Menge. *Devrient* fand, daß die Ausscheidung innerhalb der ersten 24 Stunden beendet war. Am zweiten und dritten Tage fand er nur geringe Mengen im Harne. Unsere Untersuchungen knüpfen an diesen Punkt an. Wir verabreichten Menschen (Männern 22 bis

[1]) *Nencki*, Opera omnia **2**, 17, 1906, Braunschweig.
[2]) *Devrient*, Arch. f. exper. Pharm. u. Pathol. **90**, 242.

27 Jahre alt) 0,5 bis 1,5 g o-Oxybenzylalkohol und untersuchten im Harn der nächsten 24 Stunden die ausgeschiedene Menge des zu Salicyl- bzw. Salicylursäure oxydierten o-Oxybenzylalkohols zuerst nach der Methode von *Sauerland*[1]). Sehr störend bei diesem Verfahren ist die Bildung von Emulsionen beim Ausschütteln des angesäuerten Harns mit dem Gemisch von Petroläther und Chloroform. Wir haben aus diesem Grunde die Methode von *Beck* und *Piccard*[2]) angewandt. Wir stellten fest, daß die Befunde von *Devrient* über die Ausscheidung der Salicylsäure mit den unsrigen übereinstimmen.

Wir fanden, daß die innerhalb 24 Stunden als Salicylsäure ausgeschiedene o-Oxybenzylalkoholmenge bis 8 Proz. der eingeführten Menge entspricht. Dabei ist zu bedenken, daß wir nicht Salicylsäure, sondern den entsprechenden Alkohol zugeführt haben. Dieses Resultat führte uns auf den Gedanken, daß der eingenommene o-Oxybenzylalkohol nicht zu Salicylsäure oxydiert wurde, sondern als aromatischer Alkohol gepaart mit Schwefelsäure, vielleicht auch Glykuronsäure, ausgeschieden wird. Zur Entscheidung dieser Frage haben wir bei einer Versuchsperson zunächst die mit dem Harn in 24 Stunden ausgeschiedene Menge präformierte und gepaarte Schwefelsäure bestimmt. Nach Einnahme von o-Oxybenzylalkohol wurde die gleiche Bestimmung im Urin der nächsten 24 Stunden vorgenommen. Die Versuchsperson hat während des Versuchs die gleiche Kost bekommen.

Bestimmung der Salicylsäure im Harn.

Der Harn wird auf dem Wasserbad verdampft, der Rückstand mit Alkohol extrahiert, filtriert, der Alkohol verdampft, mit Wasser aufgenommen, welches durch Schwefelsäure schwach angesäuert wurde, filtriert und in einem Schütteltrichter mit Äther ausgeschüttelt. Die Salicylsäure geht in den Äther über. Der Äther wird verdampft und der schwach gelbliche Rückstand mit destilliertem Wasser aufgenommen. Um die Menge der in Lösung befindlichen Salicyl- bzw. Salicylursäure festzustellen, wird die wässerige Lösung in einem graduierten Zylinder mit einigen Tropfen Eisenchlorid bis zu deutlicher Färbung versetzt. Die Farbe wechselt je nach der vorhandenen Menge Saliclysäure zwischen hellrot und tiefviolett. In einen anderen Meßzylinder von gleichem Durchmesser wird eine bestimmte Menge destillierten Wassers (etwa so viel Kubikzentimeter wie beim ersten Zylinder) gegossen und mit der gleichen Menge Eisenchlorid versetzt. Nun wird aus einer Bürette tropfenweise eine wässerige Natriumsalicylatlösung (0,1 g zu 1000 Wasser) hinzugesetzt, bis die Farbe der

[1]) *Sauerland*, diese Zeitschr. **40**, 66, 1912.

[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **8**, 817, 1875; zitiert nach *A. Heffter* in Neubergs Handbuch „Der Harn" **1**, 820. Verlag Springer, 1911.

Lösung des ersten Zylinders möglichst gleicht. Die Menge Salicylsäure ergibt sich aus den verbrauchten Kubikzentimetern Natriumsalicylatlösung (1 ccm entspricht 0,0000862 g Salicylsäure) und der Differenz des Volumens der beiden Lösungen in den zwei Meßzylindern.

Bestimmung der Schwefelsäure und der Ätherschwefelsäure[1]).

Der Harn wird in der Kälte mit verdünnter Salzsäure und einem Überschuß 5proz. Bariumchloridlösung versetzt. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert, geglüht und gewogen. Er stellt die präformierte Schwefelsäure dar. Eine andere Harnfraktion wird mit einigen Kubikzentimetern konzentrierter Salzsäure gekocht und in der Wärme mit 5proz. Bariumchlorid versetzt. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert, geglüht und gewogen. Er stellt die Gesamtschwefelsäure dar. Durch Subtraktion des Wertes der präformierten Schwefelsäure von der Gesamtschwefelsäure erhält man den Wert für die aromatische Schwefelsäure.

Es ergab sich aus unseren Versuchen, daß nach Einnahme von o-Oxybenzylalkohol sowie p-Oxybenzylalkohol die Menge der gepaarten Schwefelsäure im Harn proportional der eingeführten Menge zunimmt. Es muß dabei bemerkt werden, daß nach Einnahme von o-Oxybenzylalkohol die entsprechende Säure kolorimetrisch im Harne nachzuweisen ist, während für die Bestimmung der p-Oxybenzoesäure eine entsprechende Methode nicht bekannt ist. Im Gegensatz zu diesen beiden Alkoholen wurde nach Einnahme des 2, 6-Dimethylol-p-Kresols keine Erhöhung der Werte für die gepaarte Schwefelsäure festgestellt. Nach Behandlung des Harns, wie oben bei der Isolierung der Salicylsäure geschildert, gab der Rückstand der ätherischen Lösung mit Eisenchlorid eine rotviolette Färbung. Diese ist verschieden von der Färbung, die der reine Dialkohol gibt. Hier ist die Färbung rein blau. Welches Umwandlungsprodukt des Dialkohols hier vorliegt, geht aus den vorliegenden Versuchen nicht hervor.

Zusammenfassung.

1. Zum pharmakologischen Vergleich mit dem o-Oxybenzylalkohol (Saligenin) wurde der m- und p-Oxybenzylalkohol, außerdem ein Dialkohol, das 2, 6-Dimethylol-p-Kresol, dargestellt.

2. Der p-Oxybenzylalkohol zeigt eine schwache antiseptische Wirkung, noch schwächer wirkt die m-Verbindung und noch schwächer die o-Verbindung. Bei den entsprechenden Säuren nimmt die antiseptische Wirkung in der Reihenfolge o-, m-, p-Oxybenzoesäure ab.

[1]) Vgl. auch *Thierfelder*, Handb. d. chem. Analyse, 9. Aufl., 1924, S. 690.

3. Während der o-Oxybenzylalkohol eine deutliche lokalanästhetische Wirkung hat, wirkt die m-Verbindung sehr schwach, bei der Paraverbindung ist eine lokalanästhetische Wirkung nicht festzustellen.

4. Bei Fröschen und Mäusen rufen die Oxybenzylalkohole eine allgemeine Lähmung mit zentralem Angriffspunkt hervor. Zuweilen folgt dem Lähmungsstadium ein Stadium gesteigerter Reflexerregbarkeit.

5. In Versuchen am Menschen wird gefunden, daß der o-Oxybenzylalkohol zum Teil zu Salicylsäure oxydiert wird, gleichzeitig findet eine Paarung mit Schwefelsäure statt, da nach Einnahme des Alkohols die Menge der aromatischen Schwefelsäuren im Harne zunimmt.

6. Bei der p-Verbindung haben wir die gleichen Verhältnisse, nur ist hier der Nachweis der Oxydation zu der entsprechenden Säure mangels charakteristischer Reaktion nicht möglich.

7. Eine Paarung mit Schwefelsäure konnte bei 2, 6-Dimethylol-p-Kresol nicht nachgewiesen werden.

Versuche zur Bestimmung der Ausscheidung der drei Isomeren Oxybenzylalkohole und des 2,6-Dimethylol-p-Kresol.

Versuch 1.

Der 24 stündige Harn einer normalen Versuchsperson enthielt: 1,832 g präformierte Schwefelsäure. Die Menge der gepaarten Schwefelsäure war gering. Nun bekam der Mann 1 g o-Oxybenzylalkohol. Der Harn der nächsten 24 Std. enthielt: 2,4688 g Schwefelsäure als präformierte Schwefelsäure 3,1857 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure. Daraus berechnet sich die Menge der gepaarten Schwefelsäure zu 0,7169 g Schwefelsäure. Da 98,09 g Schwefelsäure 124,0 g o-Oxybenzylalkohol entsprechen, so beträgt die Menge o-Oxybenzylalkohol, die mit Schwefelsäure gepaart im Harn vorhanden war, 0,91046 g o-Oxybenzylalkohol. Die Menge Salizylsäure betrug 0,0253 g. Demnach sind 91 % in Form der Aetherschwefelsäuren 2,53 % in Form von Salicylsäure im Harn ausgeschieden.

Versuch 2.

Die 24 stündige Harnmenge einer normalen Versuchsperson enthielt:

3,2693 g Schwefels. als präformiertye Schwefelsäure
3,2721 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure
0,00280 g Schwefels. als aromatische Schwefelsäure

Nun bekam der Mann 1,5 g o-Oxybenzylalkohol. Der Harn der nächsten 24 Std. enthielt:

3,4695 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
4,3648 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure

Daraus berechnet sich nach Substraktion des vor dem Versuche für aromatische Schwefelsäure vorhandenen Wertes die Menge der gepaarten Schwefelsäure zu 0,8925 g aromatische Schwefelsäure. Diese Menge entspricht nach dem oben Gesagten 1,3247 g o-Oxybenzylalkohol. Die als Salizylsäure ausgeschiedene Menge betrug 0,07 g. Demnach sind 88,2 % in Form der Aetherschwefelsäure nicht ausgeschieden worden und 4,6 % in Form von Salizylsäure im Harn ausgeschieden.

Versuch 3.

Die 24stündige Versuchsmenge einer normalen Versuchsperson enthielt:

2,3555 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
2,4395 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure
0,0840 g Schwefels. als aromatische Schwefelsäure.

Nun bekam der Mann 0,5 g o-Oxybenzylalkohol. Der Harn der nächsten 24 Std. enthielt:

2,9680 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
3,3470 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure.

Daraus berechnet sich nach Substraktion des vor dem Versuche für aromatische Schwefelsäure vorhandenen Wertes die Menge der gepaarten Schwefelsäure zu 0,2950 g aromatische Schwefelsäure. Diese Gewichtsmenge entspricht nach dem oben Gesagten 0,3746 g o-Oxybenzylalkohol. Die Menge der Salizylsäure betrug 0,035 g. Demnach sind 75 % in Form der Aetherschwefelsäure, 7 % in Form von Salizylsäure im Harn ausgeschieden.

Versuch 4.

Die 24stündige Harnmenge einer normalen Versuchsperson enthielt:

3,1850 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
3,8300 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure
0,6450 g Schwefels. als aromatische Schwefelsäure.

Nun bekam der Mann 0,5 g o-Oxybenzylalkohol. Der Harn der nächsten 24 Std. enthielt:

3,1275 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
4,0450 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure.

Daraus berechnet sich nach Substraktion des vor dem Versuche für aromatische Schwefelsäure vorhandenen Wertes die Menge der gepaarten Schwefelsäure zu 0,2725 g Schwefels. als aromatische Schwefelsäure. Diese Menge entspricht 0,3460 g o-Oxybenzylalkohol. Die Menge Salizylsäure betrug 0,042 g. Demnach sind 69 % in Form der Aetherschwefelsäure 8 % in Form von Salizylsäure im Harn ausgeschieden.

Versuch 5.

Die 24stündige Harnmenge einer normalen Versuchsperson enthielt:

3,0205 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
0,0245 g Schwefels. als aromatische Schwefelsäure.

Der Mann bekam jetzt 0,5 g p-Oxybenzylalkohol. Der Harn der nächsten 24 Std. enthielt:

2,9820 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
3,3635 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure.

Daraus ergibt sich die Menge der gepaarten Schwefelsäure zu 0,3570 g aromatische Schwefelsäure. Diese Menge entspricht 0,45339 g p-oxybenzylalkohol. Demnach fand eine 90 % ige Ausscheidung der eingenommenen Menge p-Oxybenzylalkohol in Form von Aetherschwefelsäure statt.

Versuch 6.

Die 24 stündige Menge Harn einer normalen Versuchsperson enthielt:

2,7173 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
2,7840 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure
2,7840 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure

Der Mann bekam 0,5 g p-oxybenzylalkohol. Der Harn der nächsten 24 Std. enthielt:

2,7637 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
3,1117 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure.

Daraus berechnet sich die Menge der gepaarten Aetherschwefelsäure zu 0,2813 g aromatische Schwefelsäure. Diese Menge entspricht 0,3572 g p-Oxybenzylalkohol. Demnach betrug die Ausscheidung in Form von Aetherschwefelsäure 71 %.

Versuch 7.

Die 24 stündige Harnmenge einer normalen Versuchsperson enthielt:

2,2653 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
2,3112 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure
0,0459 g Schwefels. als aromatische Schwefelsäure.

Der Mann bekam 0,5 g p-oxybenzylalkohol. Der Harn der nächsten 24 Std. enthielt

2,2761 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
2,5650 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure.

Daraus berechnet sich die Menge der gepaarten Schwefelsäure zu 0,2430 g aromatische Schwefelsäure. Diese Menge entspricht 0,3086 g p-Oxybenzylalkohol. Demnach sind 61,5 % in Form von Aetherschwefelsäure im Harn ausgeschieden.

Versuch 8.

Die 24 stündige Harnmenge einer normalen Versuchsperson enthielt:

3,2640 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
3,4848 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure
0,2208 g Schwefels. als aromatische Schwefelsäure.

Nun bekam der Mann 0,5 g 2,6 Dimethylol-p-Kresol. Der Harn der nächsten 24 Stunden enthielt:

1,7088 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
1,8688 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure.

Daraus berechnet sich die Menge der gepaarten Schwefelsäure zu 0,1600 g aromatische Schwefelsäure. Eine Paarung mit Schwefelsäure ist hier nicht nachzuweisen.

Versuch 9.

Die 24 stündige Harnmenge einer normalen Versuchsperson enthielt:

3,1911 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
3,2769 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure
0,0858 g Schwefels. als aromatische Schwefelsäure.

Der Mann bekam nun 0,5 g 2,6 Dimethylol-p-Kresol. Der Harn der nächsten 24 Std. enthielt:

3,1449 g Schwefels. als präformierte Schwefelsäure
3,2505 g Schwefels. als Gesamtschwefelsäure.

Daraus berechnet sich die Menge der gepaarten Aetherschwefelsäure zu 0,0056 g aromatische Schwefelsäure. Die gleichen Resultate wie Versuch 8.

Lebenslauf.

Ich bin in Athen am 1. März 1901 geboren, — väterlicherseits deutscher Abstammung —, als Sohn des Antonius Christomanos, Ordinarius für innere Medizin an der Athener Universität, Enkel des Anastasius Christomanos, Professor der Chemie, ebendaselbst, und ehemaligen Assistenten von Bunsen. Nachdem ich das Gymnasium zu Athen beendete, studierte ich 4 Semester an der Athener Universität und bestand meine erste propädeutische Prüfung in Chemie, Physik, Zoologie und Botanik mit ausgezeichnet. Im Wintersemester 1920 wurde ich an der Züricher Universität immatrikuliert, wo ich 5 Semester studierte und mit bestem Erfolg meine Prüfung in Anatomie und Physiologie ablegte. Durch meinen Erfolg in der Physiologie wurde ich zum ordentlichen stellvertretenden Assistenten der Physiologisch-chemischen Abteilung ernannt. Im Winter 1922 reiste ich nach Heidelberg, wurde dort immatrikuliert und studierte daselbst bis zum Sommersemester 1923, wonach ich an der Berliner Universität als ordentlicher Studierender aufgenommen wurde. Hier vollendete ich meine Studien, indem ich mich meinem zukünftigen Fach der physiologischen Chemie besonders widmete. Ich arbeitete bei Professor Rona, später in der Poliklinik der I. Medizinischen Klinik der Charité, sowie pathologisch-anatomisch bei Prof. Zeelen im Krankenhaus Westend. Meine Doktorarbeit vollendete ich unter der Leitung von Prof. Joachimoglu im Pharmakologischen Institut. Ich arbeitete über pharmakologische Wirkung einiger von mir selbst hergestellter Benzylalkohole.